

[HOME](#) [PATENTWEB](#) [TRADEMARKWEB](#) [WHAT'S NEW](#) [PRODUCTS&SERVICES](#) [ABOUT MICROPATENT](#)

Search



List



First



Prev



Next



Last

MicroPatent's Patent Index Database: Record 3 of 3 [Individual Record of JP52014765A]

[Order This Patent](#)[Family Member\(s\)](#)

[no drawing available]

JP52014765A [FullText](#)

Title: (ENG) PREPARATION OF INDAZOLE DERIVATIVES

Abstract: (ENG)

PURPOSE: Preparation of indazole derivatives having central- depressant, antidepressant, and antiinflammatory actions, and activity to the circulatory system, etc. by the amination of novel indazole compounds.

Application Number: JP 9017275 A

Application (Filing) Date: 19750725

Priority Data: JP 9017275 19750725 A X;

Inventor(s): FUJIMURA YASUO ; NAGANO HIROYUKI ; SHINDOU MINORU ; KAKIMOTO MORIO ; IWASAKI YASUO ; IKEDA YUUGO

Assignee/Applicant/Grantee: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO LTD

Last Modification Date: 20031029

IPC (International Class): C07D23156; C07D40106; C07D40306; C07D41306; A61K031415; A61K031445; A61K031495; A61K031515; C07D40106; C07D23156; C07D29512; C07D40306; C07D23156; C07D29512; C07D41306; C07D23156; C07D29512

Other Abstracts for Family Members: CHEMABS087(07)053281V

Patents Citing This One (3):

- WO2003035625A1 20030501 STEALEY MICHAEL A US; CLARE MICHAEL US; CRICH JOYCE Z US; PHARMACIA CORP US; WEIER RICHARD M US; XU XIANGDONG US; HANAU CATHLEEN E US; KOSZYK FRANCIS J US; PARTIS RICHARD A US
SUBSTITUTED INDAZOLE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATION
- WO2002014314A3 20020606 ORTHO MCNEIL PHARM INC US
SUBSTITUTED PYRAZOLES
- WO2002014314A2 20020221 ORTHO MCNEIL PHARM INC US
SUBSTITUTED PYRAZOLES

Legal Status: There is no Legal Status information available for this patent



Search



List



First



Prev



Next



Last

Copyright © 2002, MicroPatent, LLC. The contents of this page are the property of MicroPatent LLC including without limitation all text, html, asp, javascript and xml. All rights herein are reserved to the owner and this page cannot be reproduced without the express permission of the owner.

BEST AVAILABLE COPY



特 許 願 (1)



昭和50年7月25日

特許庁長官 齊 藤 英 雄 殿

正
本

1. 発明の名称

インダゾール誘導体の製法

2. 発明者

東京都世田谷区松原2の2の2 大谷 荘
藤 村 保 夫
(ほか5名)

3. 特許出願人

東京都北区浮間5丁目5番1号
(331) 中外製薬株式会社
代表者 上 野 公 夫

4. 代理人

〒171 東京都豊島区高田3丁目41番8号
中外製薬株式会社内
安 藤 肇



50 090172

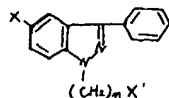
明 細 書

1. 発明の名称

インダゾール誘導体の製法

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を示し、X'はハロゲン原子を示し、nは2または3の整数を意味する。)で表わされる化合物に、一般式



(式中R1およびR2は同一または異なって水素原子、低級アルキル基、アリル基またはアラルキル基を意味し、場合により両者は窒素原子と一緒に連結して低級アルキル基、フェニル基により置換されていてもよい異項環を形成してもよい)で表わされる化合物を反応させることを特徴とする一般式、

(1)

公開特許公報

①特開昭 52-14765

④公開日 昭52.(1977) 2. 3

②特願昭 50-90172

②出願日 昭50.(1975) 7. 25

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号 7306 44 6617 44
6804 44 7043 44 5921 44
7169 44 6617 44 5921 44
6855 44 6617 44 5921 44

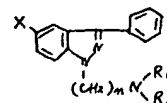
⑤日本分類

16 E36
16 E43.1
16 E45.1
16 E462
30 G133.21
30 G133.6
30 G133.311
30 G133.4
30 H111
30 H112.1
30 H22

⑤Int.Cl²

C07D231/56
C07D401/06
C07D403/06
C07D413/0611
A61K 31/415
A61K 31/445
A61K 31/495
A61K 31/515

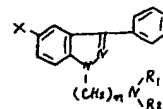
最終頁へつづ



(式中X、R1、R2およびnは前記の意味を有する)で表わされるインダゾール誘導体の製法、

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式

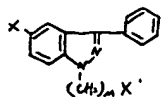


(I)

(式中Xは水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を示し、R1およびR2は同一または異なって水素原子、低級アルキル基、アリル基またはアラルキル基を意味し、両者は窒素原子と一緒に連結して低級アルキル基、フェニル基により置換されていてもよい異項環を形成してもよく、nは2または3の整数を意味する)で表わされるインダゾール誘導体の製法に関する。

本発明によれば、式(I)の化合物は、一般式

(2)



(II)

(式中Xは前記の意味を有し、X'はハロゲン原子を意味する。)で表わされる化合物に、一般式



(III)

(式中R₁およびR₂は前記の意味を有する)で表わされる化合物を反応させることにより得られる。式(IV)の化合物において、R₁とR₂が連結して異項環残基を形成する場合には、さらに他のヘテロ原子を介在してもよく、例えばモルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基等があげられ、これらの異項環残基はさらにメチル基等の低級アルキル基またはフェニル基等の置換基を有することができよう。

本発明を実施するに際して、式(II)の化合物と式(IV)の化合物との反応は適当な有機溶媒例えば、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン等の中で行なわれる。反応の室温ないしそれ以上の温度で好ましくは溶媒の還流温度で行なわれ、反応時間は1~25時間、好ましくは2~20時間で

(3)

10分間攪拌した後、ジブロムエタン~~4.0g~~を加え~~室温~~で1時間攪拌する。その後反応液をベンゼンで抽出し水洗、苧硝にて乾燥し、減圧濃縮すると、1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-フロロインダゾールを4.8g得る。これをメタノールより再結晶すると融点97~8°Cを示す。

元素分析値 C₁₆H₁₄N₂OBr とし

	C	H	N
計算値(%)	53.68	3.60	8.35
実測値(%)	53.50	3.56	8.27

このようにして得た1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-フロロインダゾール3.4gをベンゼン50mlにとかし、モルホリン1.8gを加え加熱還流を10時間行なう。

反応後析出しに不溶物を沙過し、沙液を水洗、苧硝にて乾燥し減圧濃縮すると1-モルホリノエチル-3-フェニル-5-フロロインダゾールを2.8g得る。常法により塩酸塩としてエタノール-エーテルより再結晶すると分解点226~7°Cを示す。

(5)

ある。

式(IV)の化合物は式(II)の化合物に対し、等モルないしは過剰モル量使用するのが好ましい。

この反応において、脱ハロゲン化剤として例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を使用するか、または化合物(II)それ自体を脱ハロゲン化剤として使用してもよい。

目的物(I)は常法により塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩またはシエウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩等の有機酸塩とすることもできる。

本発明により得られる式(II)の化合物は中枢神経抑制作用、抗うつ作用、抗炎症作用、循環器系作用等を有する医薬品として有用である。

なお化合物(II)は新規物質であり例えば、3-フェニルインダゾール類にアルキレンジハライドと反応させることにより容易に得ることができる。

次に実施例をあげて説明する。

実施例1

3-フェニル-5-フロロインダゾール4.6gをジメチルホルムアミド70mlにとかし、50%含水⁽¹⁶⁾系ナトリウム1.15gを加え、室温にて

(4)

元素分析値 C₁₆H₁₄N₂OCl₂ とし

	C	H	N
計算値(%)	60.32	5.60	11.11
実測値(%)	60.45	5.49	11.02

実施例2

3-フェニル-5-メチルインダゾール4.17gをジメチルホルムアミド40mlにとかし、⁽¹⁶⁾加水係に10分間攪拌した後ジブロムエタン4.0gを加え、50%含水系ナトリウム1.15gを加え、50°Cで1時間攪拌する。その後反応液をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥し減圧濃縮すると1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として5.0g得る。

このようにして得た1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール2.0gをエタノール30mlにとかし、ジエチルアミン5mlを加え還流攪拌を5時間行なう。

その後反応液を減圧濃縮(残渣をベンゼンにとかし水洗、乾燥し濃縮すると、1-ジエチルアミノエチル-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として1.7g得る。これを常法により塩

(6)

酸塩としエタノール-エーテルから再結晶すると融点131~133℃を示す。

元素分析値 $C_{20}H_{26}N_2O_2$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.85	7.62	12.22
実測値(%)	69.91	7.49	12.11

実施例3

実施例2で得た1-(2-ブロムエタール)-3-フェニル-5-メチルインダゾール3.0gとエタノール30mlにとかし、モノメチルアミン40%水溶液8mlを加え還流撹拌を2時間行なう。反応液を濃縮し残渣をベンゼンにとかし水洗、乾燥、濃縮し残渣をカラムフロマトグラフィーで処理すると、1-モノメチルアミノエタール-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として1.5g得る。このものを常法によりシウ酸塩とし、メタノールより再結晶すると分解点217~8℃を示す。

元素分析値 $C_{17}H_{21}N_3 \cdot \frac{1}{2} C_{10}H_8O_4$ として

(7)

含有水素ナトリウム1.152gを加え、室温で10分間撹拌し、1,3-ジブロムプロパン10gを滴下し70℃で4.5分間撹拌する。その後ベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムフロマトグラフィーで処理すると、1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを4.0g得る。

このようにして得た1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール2.0gとエタノール50mlにとかし、ジメチルアミン40%水溶液5mlを加え、還流撹拌し1,3-ジブロムプロパン10gを滴下し70℃で4.5分間撹拌する。その後ベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムフロマトグラフィーで処理すると、1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを4.0g得る。

このようにして得た1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール2.0gとエタノール50mlにとかし、ジメチルアミン40%水溶液5mlを加え還流撹拌を2時間30分行なう。その後反応液を濃縮し残渣をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムフロマトグラフィーで処理すると、1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを4.0g得る。

(9)

	C	H	N
計算値	69.66	6.50	13.54
実測値	70.08	6.40	13.60

実施例4

(実施例2で得た)

1-(2-ブロムエタール)-3-フェニル-5-メチルインダゾール3.0gとエタノール50mlにとかし濃アンモニア水20mlを加え、60℃、15時間撹拌する。反応液を減圧濃縮し残渣をカラムフロマトグラフィーに付し、1-アミノエタール-3-フェニル-5-メチルインダゾール1.5gと油状物として得る。これを常法によりシウ酸塩とし、メタノールより再結晶すると分解点213~4℃を示す。

元素分析値 $C_{16}H_{19}N_3 \cdot \frac{1}{2} C_{10}H_8O_4 \cdot H_2O$

	C	H	N
計算値(%)	64.95	6.41	13.37
実測値(%)	65.19	6.22	13.31

実施例5

3-フェニル-5-メチルインダゾール4.17gとジメチルホルムアミド40mlにとかし、50%出し、水洗、乾燥、濃縮すると1-ジメチルアミノプロピル-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として1.4g得る。このものを常法により塩酸塩とし、メタノールより再結晶すると融点139~140℃を示す。

(8)

元素分析値 $C_{17}H_{21}N_3O_2$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.18	7.33	12.74
実測値(%)	69.11	7.18	12.58

実施例6

実施例5で得た1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール3.0gとエタノール50mlにとかし、モノメチルアミン40%水溶液10mlを加え還流撹拌を2時間行なう。反応液を濃縮し、残渣をベンゼンで抽出、水洗、乾燥、濃縮すると1-(3-モノメチルアミノプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として2.4g得る。このものを常法により塩酸塩とし、エタノール-エーテル混合溶液より再結晶すると融点148~149℃を示す。

(10)

	C	H	N
計算値(%)	68.45	7.02	13.30
実測値(%)	68.60	7.15	13.45

元素分析値 $C_{20}H_{20}N_3OCl$ として

	C	H	N
計算値(%)	67.12	6.76	11.74
実測値(%)	67.09	6.78	11.44

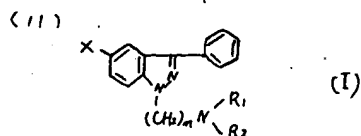
実施例7

3-フェニルインダゾール3,88gとジメチルホルムアミド60mlにとかし、50%含有水素化ナトリウム1.15gを加え室温で30分攪拌する。次いで、1-ブロム-3-フロロ-プロパン4.7gを滴下し50℃で40分攪拌する。反応液をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥濃縮すると1-(3-フロロプロピル)-3-フェニルインダゾールを4.1g得る。

このようにして得た1-(3-フロロプロピル)-3-フェニルインダゾール2.0gをベンゼン30mlにとかし、モルホリン1.5gを加え還流を20時間行なう。反応液を水洗、乾燥、濃縮すると1-モルホリノプロピル-3-フェニルインダゾールを1.8g得る。常法により塩酸塩とし、エタール-エーテルより再結晶すると融点187℃

実施例8~20.

実施例1と同様に処理して表に示す化合物が得られる。



(12)

実施例 番号	X	n	N $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$	融点 ℃	元素分析値 (%)	C	H	N
8	CH ₃	2	$N \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	191 ~ 192	$C_{18}H_{22}N_3Cl$ とし 計算値 68.45 実測値 68.42	7.02 7.17	13.30 13.28	
9	H	2	$N \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl \cdot H_2O$	114 ~ 118	$C_{19}H_{24}N_3Cl \cdot H_2O$ とし 計算値 65.60 実測値 65.16	7.53 7.25	12.00 11.79	
10	Br	3	$N \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	149 ~ 150	$C_{18}H_{21}N_3Cl \cdot Br$ とし 計算値 54.77 実測値 54.35	5.36 5.46	10.65 10.17	
11	H	3	$N \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \cdot HCl$	201 ~ 202	$C_{21}H_{26}N_3Cl$ とし 計算値 70.87 実測値 71.11	7.36 7.39	11.81 11.89	
12	CH ₃	3	$N \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \cdot HCl$	222 ~ 223	$C_{22}H_{28}N_3Cl$ とし 計算値 71.43 実測値 71.50	7.63 7.61	11.36 11.47	
13	H	3	$N \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \cdot 2HCl \cdot H_2O$	222 ~ 224	$C_{21}H_{26}N_4Cl_2 \cdot H_2O$ とし 計算値 59.29 実測値 59.54	7.11 7.02	13.17 13.23	
14	CH ₃	3	$N \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$	226 ~ 228	$C_{22}H_{30}N_4Cl_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ とし 計算値 61.39 実測値 61.10	7.25 7.01	13.02 13.05	
15	CH ₃	3	$N \begin{matrix} CH_2-CH=CH_2 \\ CH_2-CH=CH_2 \end{matrix} \cdot HCl$	81 ~ 82	$C_{20}H_{20}N_3Cl$ とし 計算値 72.33 実測値 72.74	7.39 7.88	11.00 11.07	
16	CH ₃	3	$N \begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \cdot HCl$	195 ~ 200	$C_{27}H_{31}N_4Cl$ とし 計算値 72.55 実測値 72.46	6.99 7.02	12.53 12.57	
17	H	3	$NHCH_3 \cdot \begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}$	197 ~ 198	$C_{19}H_{21}N_3O_4$ とし 計算値 64.21 実測値 64.26	5.91 5.95	11.82 11.97	
18	Cl	3	$NHCH_3 \cdot \begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}$	203 ~ 204	$C_{17}H_{20}N_3O_4Cl$ とし 計算値 58.54 実測値 58.89	5.17 5.16	10.78 10.58	

(13)

19	CH ₃	3	NH ₂ ·HCl	161 ~ 163	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ Cl Cl ₂	67.65 67.64	6.68 6.76	13.92 13.63
20	Cl	3	N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ ·HCl	115 ~ 116	C ₂₄ H ₁₈ N ₃ Cl ₂ Cl ₂	67.61 67.71	5.91 5.89	9.86 10.08

代理人 安藤 意 章



(14)

5. 添付書類の目録

- | | |
|-------------|-----|
| (1) 明 細 書 | 1 通 |
| (2) 願 書 副 本 | 1 通 |
| (3) 委 任 状 | 1 通 |

庁内整理番号

5921 44

6. 前記以外の発明者

埼玉県上尾市大字小敷谷 84501

西上尾第1団地 10200406

永 野 洋 幸

東京都東久留米市南沢 5011012

新 藤 実

埼玉県川越市大字今福 728028

柿 本 守 夫

埼玉県上尾市大字上字堀下 340

シラコバト団地 60202

岩 崎 廣 男

東京都保谷市本町 502016

池 田 勇 五

⑤日本分類

30 H321

⑤ Int. Cl²

(C07D401/06

C07D231/56

C07D295/12)

(C07D403/06

C07D231/56

C07D295/12)

(C07D413/06

C07D231/56

C07D295/12)